

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 11 月 15 日 (15.11.2001)

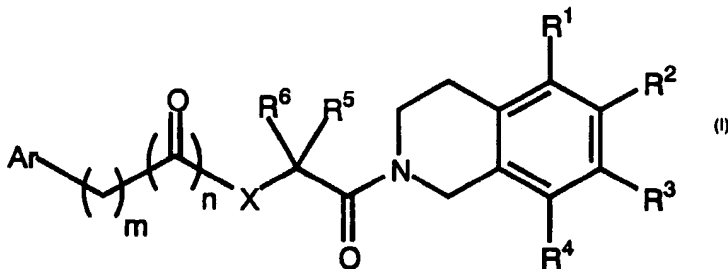
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/85693 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K 31/472, 31/4725, 31/506, A61P 43/00, 3/04, 25/20
- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03736
- (22) 国際出願日: 2001 年 4 月 27 日 (27.04.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-137923 2000 年 5 月 11 日 (11.05.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田耕司 (YAMADA, Koji) [JP/JP]. 廣瀬雅朗 (HIROSE, Masaaki) [JP/JP]. 岩浅 央 (IWAASA, Hisashi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: N-ACYLTETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: N-アシルテトラヒドロイソキノリン誘導体



(57) Abstract: Novel compounds represented by the general formula [I] wherein R¹ and R⁴ are each independently hydrogen, lower alkyl, or the like; R² and R³ are each independently lower alkoxy or lower alkyl; R⁵ is lower alkyl or aralkyl, any of which may be optionally substituted; R⁶ is hydrogen or lower alkyl; X is O, S or NH; m is an integer of 0 to 3; n is an integer of 0 or 1; and Ar is phenyl or heteroaryl, any of which may be

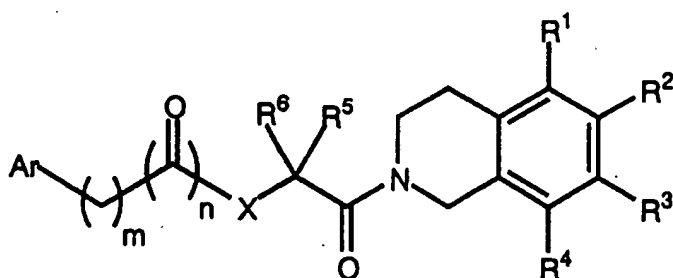
optionally substituted]. The compounds exhibit orexin receptor antagonism and are useful in the treatment of appetite disturbance, obesity, sleep disorder and so on.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は新規な一般式[I]



[I]

〔式中、R¹及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基等を示し；R²及びR³は、同一又は異なって、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し；R⁵は置換されていてもよい、低級アルキル基又はアラルキル基を示し；R⁶は水素原子又は低級アルキル基を示し；XはO、S又はNHを示し；mは0乃至3の整数を示し；nは0又は1の整数を示し；Arは置換されていてもよい、フェニル基又はヘテロアリール基を示す〕で表される化合物に関する。

本発明の化合物は、オレキシン受容体拮抗作用を有し、食欲異常、肥満、睡眠異常等の治療に有用である。

明 細 書

N-アシルテトラヒドロイソキノリン誘導体

5 技 術 分 野

本発明は、医薬の分野において、オレキシン受容体拮抗剤として有用な新規なテトラヒドロイソキノリン誘導体又はその薬学的に許容される塩及びその用途に関するものである。

10 背 景 技 術

脳視床下部に局在する2種の新規脳内神経ペプチド、オレキシンA (orexin-A) 及びオレキシンB (orexin-B) は、主として脳内に存在するGタンパク質共役型受容体 (G-protein coupled receptor) すなわちオレキシン受容体 (orexin receptor) (WO 96/34877号公報、特開平10-327888号公報、特開平10-327889号公報及び特開平11-178588号公報等) の内在性リガンド (ligand) として最近発見され (特開平10-229887号公報、セル、第92巻、第573-第585頁、1998年 (Cell, Vol. 92, 573-585, 1998))、その生物学的な機能が注目されている。

また、オレキシン受容体 (orexin receptor) には、2種のサブタイプ、即ち1型サブタイプであるOX₁受容体 (OX₁R) 及び2型サブタイプであるOX₂受容体 (OX₂R) が存在することが知られている。

当初、オレキシンが摂食行動の制御に関与していることは、以下(1)～(3)の理由で考えられていた。即ち、(1)オレキシンA及びオレキシンBの共通の前駆体プレプロオレキシン (prepro-orexin) のmRNAやオレキシン免疫反応が、古くから摂食中枢として知られていた視床下部外側野に局在すること (ハンドブック オブ ザ ヒポサラマス、第2巻 (Handbook of the Hypothalamus, Vol. 2)、フィジオロジー

オブザヒポサラムス、第557頁-第620頁、1980年(Physiology of the Hypothalamus, 557-620, 1980))、(2) 48時間絶食したラットでは、視床下部のプレプロオレキシンmRNA量が非絶食下の約2.5倍に増大すること及び(3) ラットの側脳室にカテーテルを留置し、オレキシンA又はオレキシンBを投与すると摂餌量が増加すること。

また、種々の動物を用いた実験により、オレキシンは摂食行動の他にも種々の生理作用、例えば情動行動、代謝調節、血圧調節、ホルモン分泌制御、体温調節、睡眠・覚醒、胃酸分泌、痛覚制御等にも関与するものと考えられている。(遺伝子医学、第2巻、第4号、第618頁-第620頁、1998年(Idenshi Igaku, Vol. 2, No. 4, 618-620, 1998)、ジャーナルオブニューロサイエンス、第18巻、第19号、第7962頁-第7971頁、1998年(Journal of Neuroscience, Vol. 18, No. 19, 7962-7971, 1998)、ジャーナルオブニューロサイエンス、第18巻、第23号、第9996頁-第10015頁、1998年(Journal of Neuroscience, Vol. 18, No. 23, 9996-10015, 1998)、ジャーナルオブニューロサイエンス、第19巻、第3号、第1072頁-第1087頁、1999年(Journal of Neuroscience, Vol. 19, No. 3, 1072-1087, 1999)、バイオケミカルアンドバイオフィジカルリサーチコミュニケーションズ、第254巻、第3号、第623頁-第627頁、1999年(Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 254, No. 3, 623-627, 1999)、ジャーナルオブニューロサイエンス、第19巻、第8号、第3171頁-第3182頁、1999年(Journal of Neuroscience, Vol. 19, No. 8, 3171-3182, 1999))。

最近、遺伝性に睡眠異常(ナルコレプシー)を発症する犬を用いた実験(セル、第98巻、第365頁-第376頁、1999年(Cell, Vol. 98,

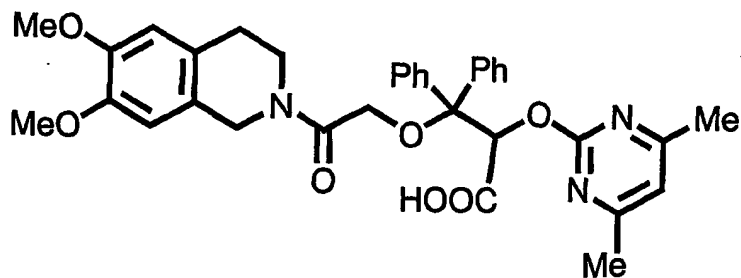
365-376, 1999)) 及びオレキシン欠損マウスを用いた実験 (セル、第98巻、第437頁-451頁、1999年 (Cell, Vol. 98, 437-451, 1999)) により、オレキシン受容体の2種のサブタイプ (sub type) のうちの1つであるOX₂受容体がナルコレプシーに関わることが報告された。

さらに、ヒトナルコレプシー患者9人中7人において、健常人では検出される脳脊髄液中のオレキシンが検出限界以下に低下しているとの報告 (ランセット、第355巻、第39頁-第40頁、2000年 (Lancet, Vol. 355, 39-40, 2000)) があり、ヒトにおいてもオレキシンがナルコレプシーに何らかの関わりがあることが示唆されている。

このようなオレキシンの関与が考えられる種々の生理作用は、オレキシン受容体の2種のサブタイプ (sub type) 、OX₁受容体及びOX₂受容体のどちらか一方又は双方を介して発現するものと考えられる。

現在までにこれらのオレキシン受容体のサブタイプ2種 (OX₁受容体、OX₂受容体) に対して同時に又は選択的に拮抗作用を示す化合物に関しては、一例 (WO 99/09024号公報) 開示されているが、この化合物は、フェニルウレア構造を有しており、本願化合物が有するテトラヒドロイソキノリン構造とは全く異なり、さらにOX₁受容体 (HFGAN 72受容体) に対する拮抗作用が示されているのみで、OX₂受容体に対する拮抗作用については何ら触れられていない。

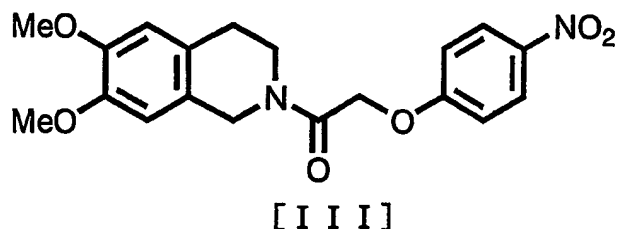
また、本発明化合物に構造的に類似する化合物としては、下記構造式 [I I]



[I I]

で表される化合物がWO 99/23078号公報 (以下文献Aと略す。) の開示されている。文献Aに記載の上記構造式 [I I] で表される化合物は、本願化合物

物と同様にテトラヒドロイソキノリンの6, 7位にメトキシ基を有しているが、
2位のカルボニル基の α 位に分岐を有してはならず、側鎖構造においても、本願
化合物と異なることは明らかである。さらに、文献Aに記載の化合物は、エンド
セリンアンタゴニストに関するものであり、本発明とは関連性がない。また、特
5 表平6-506440号公報（以下文献Bと略す。）には、下記構造式 [I I I]



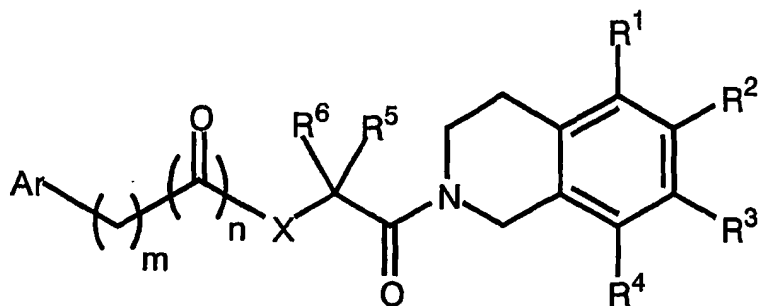
で代表される化合物が文献B記載の発明化合物の中間体として開示されている。
文献Bに記載の上記構造式 [I I I] で表される化合物も前記文献A記載の化合
10 物と同様にテトラヒドロイソキノリンの6位及び7位にメトキシ基を有している
が、2位のカルボニル基の α 位に分岐を有してはならず、明らかに本願化合物と
は異なる。

15 発 明 の 開 示

例えば摂食行動、情動制御、代謝調節、血圧調節、ホルモン分泌制御、体温調
節、睡眠・覚醒、胃酸分泌、痛覚制御等の種々の生理作用に関与していると考え
られているオレキシン及びオレキシン受容体の機能の解明には、オレキシン受容
体のサブタイプ2種（ OX_1 受容体、 OX_2 受容体）に対して同時に又は選択的に
20 拮抗作用を示す化合物が重要である。本発明は、オレキシン受容体の生理作用の
解明及びオレキシン受容体の関与する病態の改善のために有効なサブタイプ（ OX_2 受容体）選択的オレキシン受容体拮抗作用を有する化合物の提供を目的とし
ている。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、下記一般式 [I] で
25 示される新規なテトラヒドロイソキノリン誘導体又はその塩が、オレキシン受容
体サブタイプの一つである OX_2 受容体に対して選択的な拮抗作用を有すること
を見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は新規な一般式〔I〕



〔I〕

- 〔式中、 R^1 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し； R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し； R^5 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアルキル基を示すか、或いは、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し； R^6 は水素原子又は低級アルキル基を示し；XはO、S又はNHを示し；mは0乃至3の整数を示し；nは0又は1の整数を示し；Arは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、単環性及び双環性のアリール基又はヘテロアリール基を示す〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩及びその用途に関するものである。

上記一般式〔I〕について、以下に詳細に説明する。

- まず、本明細書中の語句について説明する。

本明細書中において、「低級アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-

メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1~6の直鎖又は分岐を有するアルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソアミルオキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。

「ハロゲン化低級アルキル基」とは、炭素数1~6の直鎖又は分岐を有するハロゲン化アルキル基を表し、例えばフルオロメチル基、ブロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、クロロジフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基又はペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数1~6の直鎖又は分岐を有するアルコキシカルボニル基を表し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペントキシカルボニル基、イソペントキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とは炭素数1~6の直鎖又は分岐を有するアルキルアミノ基を表し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基等が挙げられる。

「アラルキル基」とは、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、3-フェ

- ニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルエチル基、4-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、1-フェニルブチル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、2-メチル-2-フェニルプロピル基、2-メチル-1-フェニルプロピル基、1-メチル-3-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルプロピル基、1-エチル-2-フェニルエチル基、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、3-フェニルペンチル基、2-フェニルペンチル基、1-フェニルペンチル基、3-メチル-4-フェニルブチル基、3-メチル-3-フェニルブチル基、3-メチル-2-フェニルブチル基、3-メチル-1-フェニルブチル基、6-フェニルヘキシル基、5-フェニルヘキシル基、4-フェニルヘキシル基、3-フェニルヘキシル基、2-フェニルヘキシル基、1-フェニルヘキシル基、4-メチル-5-フェニルペンチル基、4-メチル-4-フェニルペンチル基、4-メチル-3-フェニルペンチル基、4-メチル-2-フェニルペンチル基、4-メチル-1-フェニルペンチル基等が挙げられる。

上記一般式 [I] について、さらに詳細に説明する。

R^1 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す。これらのうち、 R^1 及び R^4 が水素原子であることが好ましい。

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す。

- これらのうち、 R^2 及び R^3 が低級アルコキシ基であることが好ましく、メトキシ基であることがより好ましい。

R^5 は置換されていてもよい、アラルキル基又は低級アルキル基を示す。

- R^5 で示される「低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアラルキル基」とは、無置換の前記アラルキル基若しくは置換可能な位置に置換基を有する前記アラルキル基を意味し、該置換基は 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル

基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より、同一又は異なって、1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

5 R^5 で示される「低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記アルキル基若しくは置換可能な位置に置換基を有する前記アルキル基を意味し、該置換基は、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より、同一又は異なって、1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

10 これらのうち、 R^5 としては、無置換のアラルキル基又は無置換の低級アルキル基であることが好ましく、ベンジル基又はtert-ブチル基であることがより好ましい。

R^6 は水素原子又は低級アルキル基を示し、このうち、水素原子であることが好ましい。

XはO、S又はNHを示すが、これらのうち、NHであることが好ましい。

15 mは0乃至3の整数を示し、nは0又は1の整数を示す。

これらのうち、m及びnが0又は1であることが好ましく、mが0であり、かつnが1であるか、或いは、mが1であり、かつ、nが0であることがより好ましい。

20 Arで示される「単環性及び双環性のアリール基又はヘテロアリール基」とは、フェニル基、ナフチル基等のアリール基を示すか、或いはフリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等の芳香族単環式複素環基を示すか、又はベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾ[b]チエニル基、インドリル基、イソイ
25 ンドリル基、1H-インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、1,2-ベンズイソキサゾリル基、ベンズチアゾリル基、1,2-ベンズイソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基等の芳香族縮合複素環基を示し、これらのうち、フェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イ

ソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピリミジニル基、キノリル基、キノキサリニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンズイミダゾリル基であることが好ましく、フェニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、

5 イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、キノリル基、キナゾリニル基、イソキノリル基又はピラジニル基であることがより好ましく、フェニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジニル基、キノリル基又はピロリル基であることが特に好ましい。

Arで示される「低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、

10 ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、単環性及び双環性のアリール基又はヘテロアリール基」とは、無置換の前記アリール基若しくは前記ヘテロアリール基、又は置換可能な位置に置換基を有する前記アリール基若しくは前記

15 記ヘテロアリール基を意味し、該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より、同一又は異なって、1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

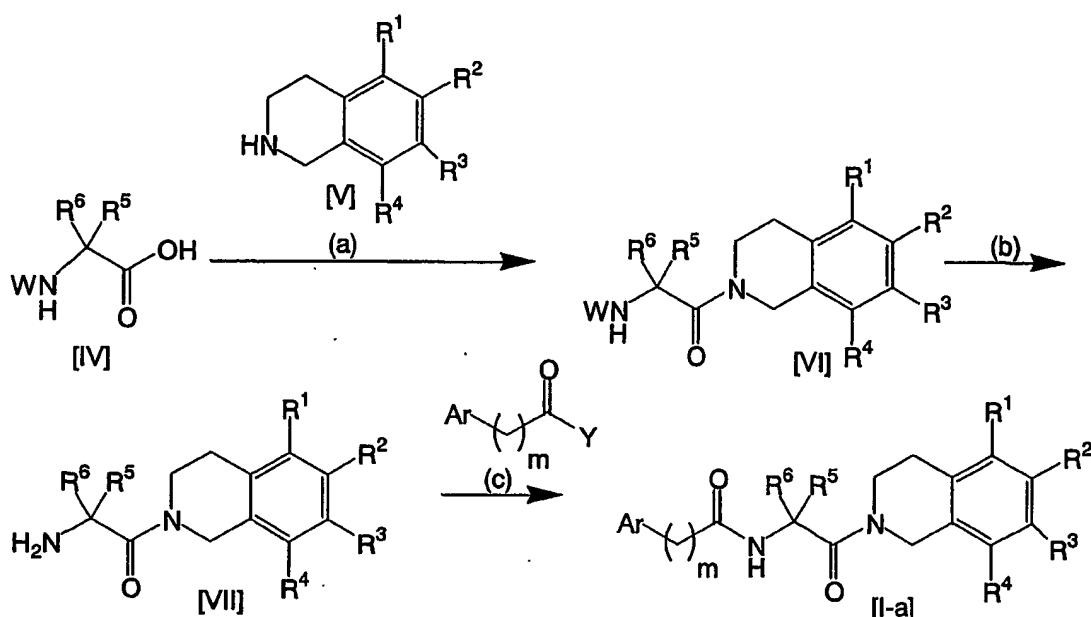
20 本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形で存在することができ、当該塩は一般式〔I〕の化合物を用いて、常法に従って製造することができる。そのような塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、

25 アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物

として存在していてもよい。

本発明の上記一般式 [I] で表される化合物において、 R^5 及び R^6 の置換基によつては、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在する場合がある。これらの光学異性体はすべて本発明化合物に包含されることは言うまでもない。さらにこれ
5 らの光学異性体の任意の混合物若しくはラセミ体の任意の混合物も本発明に包含されることは言うまでもない。

本発明の化合物 [I-a] は、例えば以下に示す方法等により、合成することができる。



10 [式中、 R^1 乃至 R^6 、Ar 及び m は前記の定義と同じであり、W はアミノ基の保護基を示し、Y はハロゲン原子又は水酸基を示す。]

アミノ基に保護基 W を有する α -アミノ酸誘導体 [IV] は、公知の α -アミノ酸又は公知の方法に準じて得られる α -アミノ酸から合成可能である。[IV] で示される化合物のアミノ基の保護基 W は、上記式中の工程 (a) において保護基
15 として作用し、工程 (b) に従つて容易に脱保護できるものならば、特に限定されず、いかなるものを用いてもよい。このような保護基は、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス、1991 年 (Protective Groups in Organic Synthesis T.W. Green and P. G. M. Wuts, 1991) に記載の方法に準じて

当業者に適宜選択可能であり、例えばBoc基（tert-ブトキシカルボニル基）、Fmoc基（フルオレニルメチルオキシカルボニル基）、Bn基（ベンジル基）、Z基（ベンジルオキシカルボニル基）、Alloc基（アリルオキシカルボニル基）等の保護基が挙げられる。Boc基の導入には、例えばトリエチルアミン等の塩基の存在下にBoc₂Oを作用させればよく、また、Z基の導入には、例えば水酸化ナトリウム等の塩基の存在下にクロロギ酸ベンジルを作用させればよい。工程（a）はカルボキシル基を有する化合物〔IV〕とテトラヒドロイソキノリン化合物〔V〕との脱水縮合反応である。本反応において化合物〔V〕は、化合物〔IV〕1当量に対して好ましくは、0.8乃至1.2当量が用いられる。本脱水縮合反応は、例えば「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善、1983年）等に記載の方法に準じて通常のアミド形成反応によって行えばよい。即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能な活性エステル法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。より具体的には、このようなアミド形成試薬としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリルエチル)カルボジイミド、N,N-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、塩化2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリウム、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（PyBroP）、シアノリン酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等が用いられる。通常化合物〔IV〕1当量に対しアミド形成試薬は1乃至5当量、好ましくは1乃至2当量用いられる。

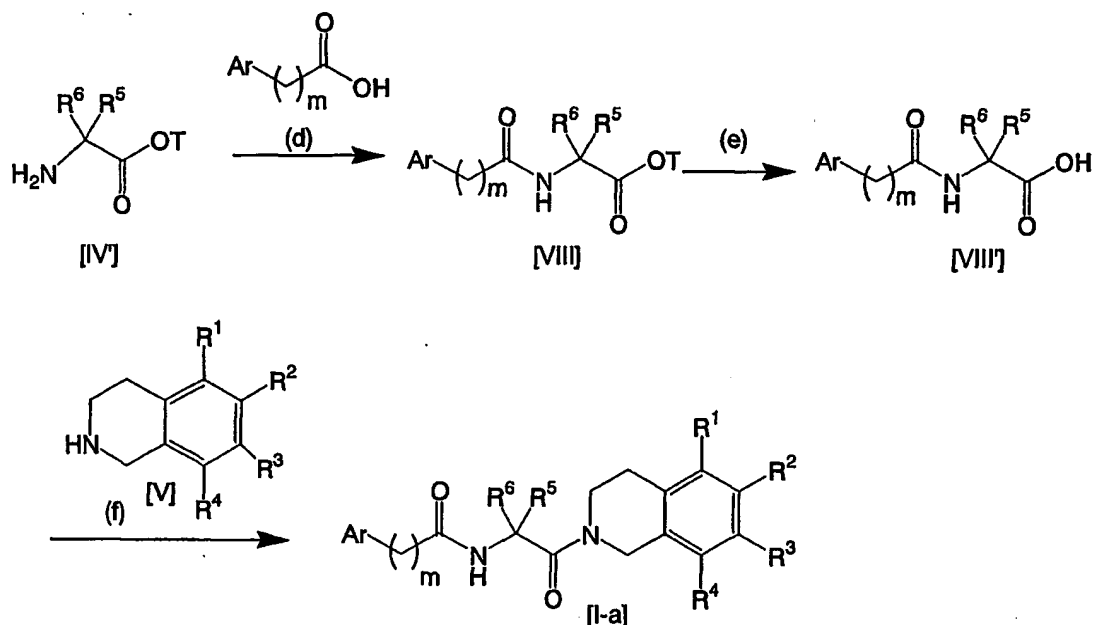
また本アミド結合形成反応は、例えば2,4,5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2-ニトロフェノール、4-ニトロフェノール等のフェノール類、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-ヒドロキシピペリジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボジイミド等のN-ヒドロキシ誘導体と例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等を添加して、化合物〔IV〕を縮合さ

せ活性エステル体に変換した後、化合物〔V〕と反応させることによって行うことができる。上記フェノール類又はN-ヒドロキシ誘導体の使用量は、化合物〔IV〕1当量に対し通常1乃至3当量である。ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等の使用量は、化合物〔IV〕1当量に対し通常1乃至3当量である。また本縮合反応は、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルピペリジン等の三級アミン類等を添加して、反応を促進させることができる。このような反応促進剤の使用量は、化合物〔IV〕1当量に対し通常1乃至3当量である。これらの有機塩基は、通常さらに、本縮合反応に際し、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピロリジン等を触媒量用いることもできる。また、効率的に反応を進行させるために、テトラブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド等の4級アンモニウム塩類等を化合物〔IV〕1当量に対し、通常0.1乃至1当量用いることができる。反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-20~50℃程度の反応温度、好ましくは0乃至20℃で1~15時間程度、好ましくは1乃至5時間反応を行う。このようにして得られるテトラヒドロイソキノリン誘導体〔VI〕は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。縮合後、工程(b)に従って、保護基Wを除去するが、この工程の反応条件は使用した保護基の種類や性質に応じて、当業者が適宜選択可能である。保護基の除去方法としては、それ自体公知の方法又はそれに準じた方法が用いられるが、例えば保護基としてZ基等を用いた場合には、適宜の接触水素添加触媒を用いて加水素分解することにより容易に脱保護することができ、例えば保護基としてBoc基を用いた場合には、塩酸やトリフルオロ酢酸を用いた酸処理により容易に脱保護することができる。

工程(c)はアミン化合物を縮合させる工程であり、上記工程(a)で示した方法と同様の縮合方法により、本発明の化合物〔I-a〕を得ることができる。このようにして得られる本発明の化合物〔I-a〕は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラ

フィー等により単離精製することができる。上記工程（a）及び工程（c）の縮合反応に用いる反応溶媒は、反応に支障のない限り特に限定されないが、不活性溶媒が好ましく、該溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類又はそれらの混合溶媒を挙げることができる。

本発明の化合物〔I-a〕は、例えば以下の方法によっても製造することができる。

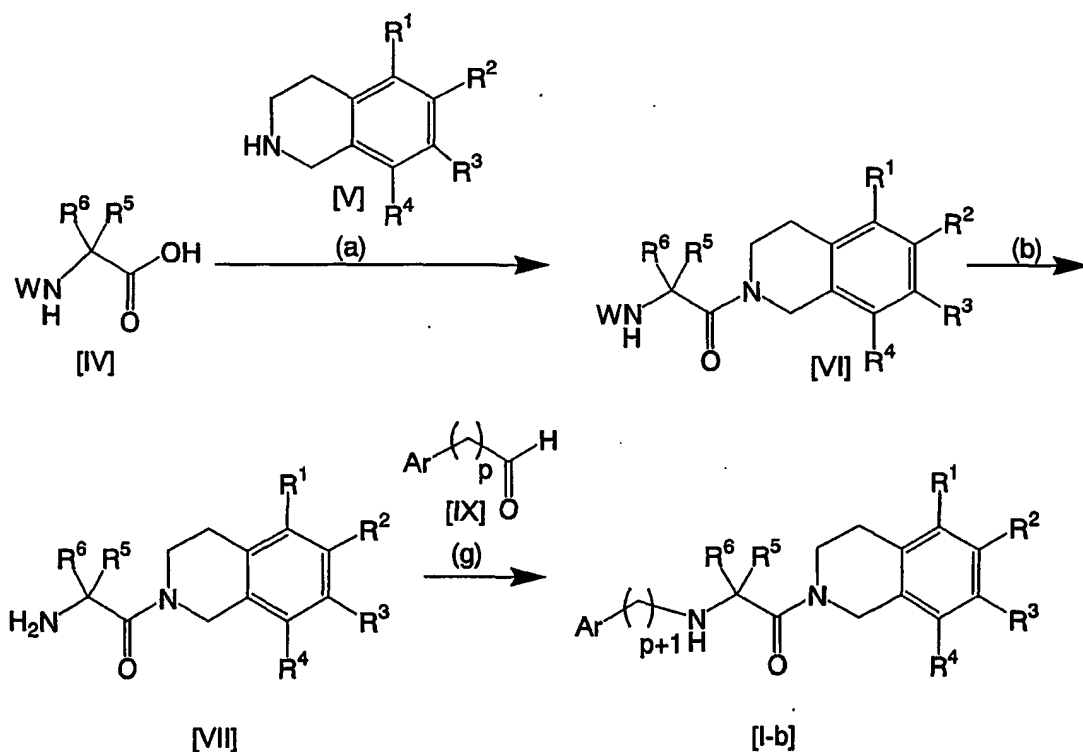


10 〔式中、Tはカルボキシル基の保護基を示し、その他の記号は前記の定義と同じである。〕

工程（d）で用いるアミノ酸誘導体〔IV'〕は、公知の方法或いはそれに準じた方法で合成可能である。〔IV'〕で示されるカルボキシル基の保護基Tは、上記式中の工程（d）において、保護基として作用し、工程（e）に従って、容易に脱保護できるものならば、特に限定されず、いかなるものを用いてもよい。このような保護基は、例えば前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス、1991年に記載の方法に準じて当業者に適宜選択可能であり、例えばメチル基、エチル基、t-ブチル基等のアルキル基、アリル基等のアルケニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙

げられる。工程（d）は、アミド結合形成反応であるので、本工程は前記記載の工程（a）等と同様の方法又はそれに準じた方法を用いることができる。アミド結合形成後、工程（e）に従って、保護基Tを除去する。工程（f）は、アミド結合形成反応であるので、前記工程（a）等と同様の方法或いはそれに準じた方法によって行えばよい。このようにして得られる本発明の化合物テトラヒドロイソキノリン誘導体 [I-a] は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明の化合物 [I-b] は、例えば以下に示す方法等により、合成することができる。

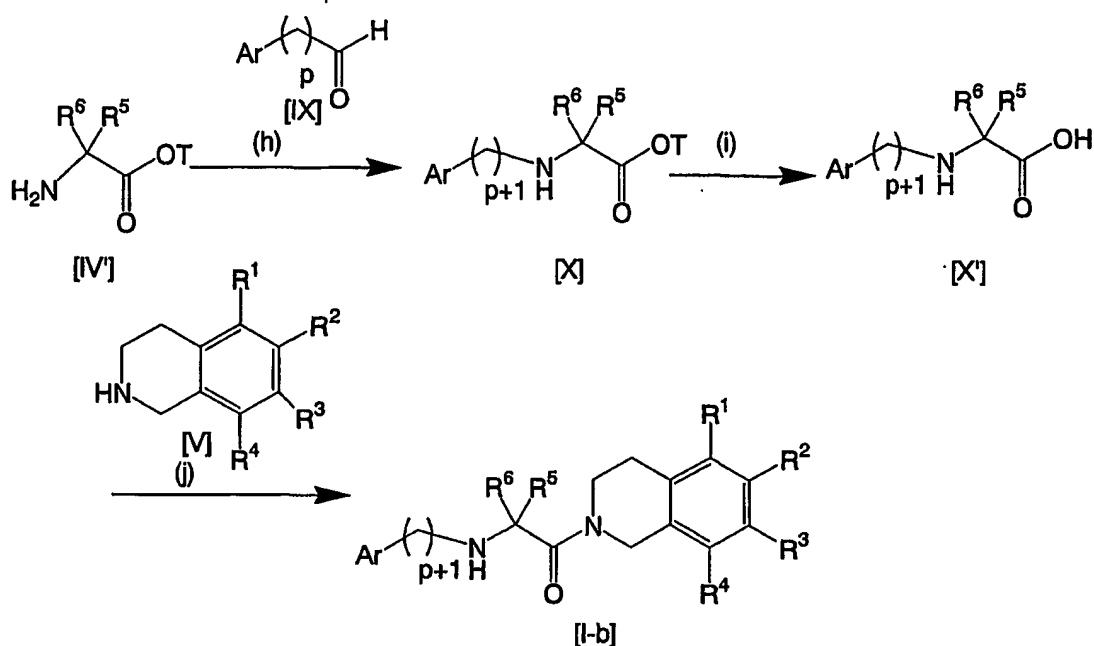


〔式中 p は 0 乃至 2 の整数を示し、その他の記号は前記の定義と同じである。〕

工程（g）では、前記工程（a）及び（b）で得られた化合物 [VII] をアルデヒド化合物 [IX] を用いた還元的アルキル化に付することにより、本発明の化合物である化合物 [I-b] を製造する。本還元的アルキル化反応は、公知の方法で行うことができ、アミノ基を有する化合物 [VII] とアルデヒド化合物 [IX] とを反応させ、生成するイミンをそのまま或いは単離の後に還元剤で処

理することにより行われる。本反応は、通常化合物 [V I I] 1 当量に対してアルデヒド化合物 [I X] は、0.5 乃至 3 当量が用いられ、好ましくは 0.8 乃至 1.2 当量用いる。使用される還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属類等が挙げられ、通常化合物 [V I I] 1 当量に対して、上記還元剤は 1 乃至 10 当量用いられ、好ましくは 1 乃至 4 当量用いることができる。反応に用いる溶媒としては、反応に支障を及ぼさない有機溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類或いはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度及び反応条件は特に限定されないが、 $-60 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは -20 乃至 20°C の反応温度で、1~40 時間、好ましくは 1 乃至 10 時間反応を行う。このようにして得られる本発明の化合物テトラヒドロイソキノリン誘導体 [I-b] は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

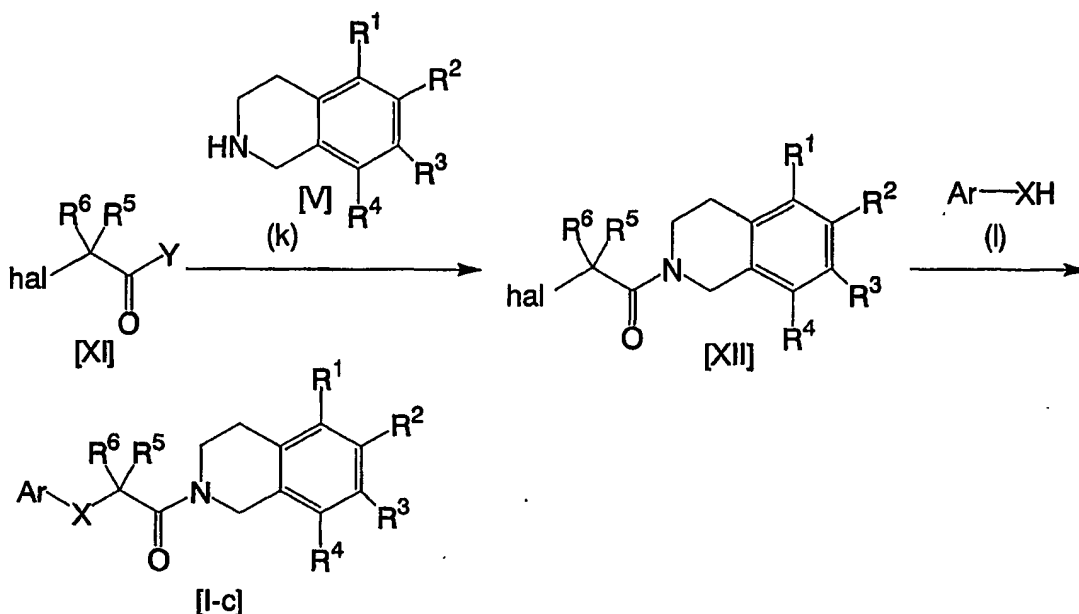
本発明の化合物 [I-b] は、例えば以下に示す方法によっても製造することができる。



[式中 p は 0 乃至 2 の整数を示し、その他の記号は前記の定義と同じである。]

- 工程 (h) において、前記記載の化合物 [IV'] を還元的アルキル化反応によりアルデヒド化合物 [IX] と縮合し、さらに工程 (i) において、カルボキシル基の保護基を除去し、次いで、工程 (j) で、アミド結合形成反応を行うことにより化合物 [X] を製造する。これら各工程は、前記記載の方法或いはそれに準じた方法に基づいて行うことができる。このようにして得られる本発明の化合物であるテトラヒドロイソキノリン誘導体 [I-b] は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

さらに以下の方法に従っても、本発明の化合物 [I-c] を合成することができる。

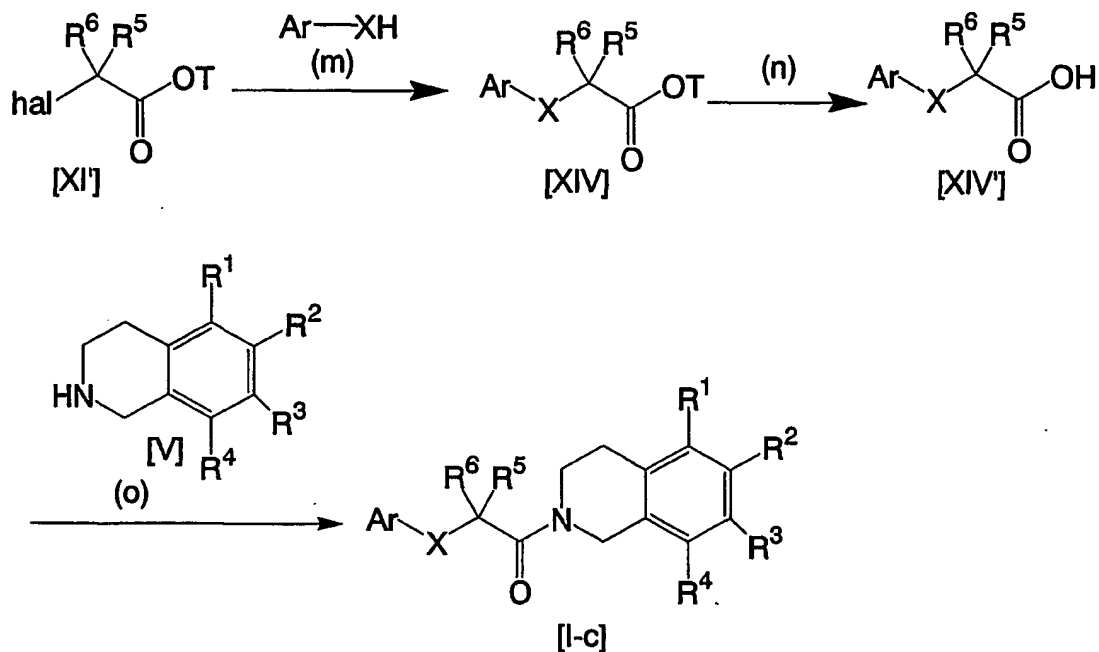


[式中、h a l はハロゲン原子を示し、Y はハロゲン原子又は水酸基を示し、その他の記号は前記の定義と同じである。]

- 工程 (k) では、 α -ハロカルボン酸誘導体 [X I] とテトラヒドロイソキノリン誘導体 [V] とを縮合し、アミド誘導体 [X I I] を製造する。この工程は、前記に記載したアミド結合形成反応と同様の方法或いはそれに準じた方法を用いて行うことができ、使用される溶媒としては、反応に支障のない限り特に限定されないが、前記に記載したアミド結合形成反応において使用される溶媒を用いることができる。
- 10 工程 (l) では、得られたアミド誘導体 [X I I] を必要ならば塩基を用いて、化合物 A r - X H と反応させることにより、本発明の化合物である [I - c] を製造する。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド等が用いられ、通常、これらの塩基の使用量は化合物 [X I I] 1 当量に対し 1 乃至 10 当量であり、好ましくは 1 乃至 3 当量である。工程 (l) において
- 15 使用される溶媒としては、反応に支障のない限り特に限定されないが、不活性溶媒中で行われることが好ましく、上記工程 (k) において使用される溶媒を用いることができる。反応温度及び反応時間は特に限定されないが、室温程度の反応温度で 1 乃至 40 時間程度、好ましくは 1 乃至 10 時間反応を行うことが好ましい。このようにして得られるテトラヒドロイソキノリン誘導体 [I - c] は、常

法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明の化合物 [I-c] は、以下の方法によっても、製造することができる。

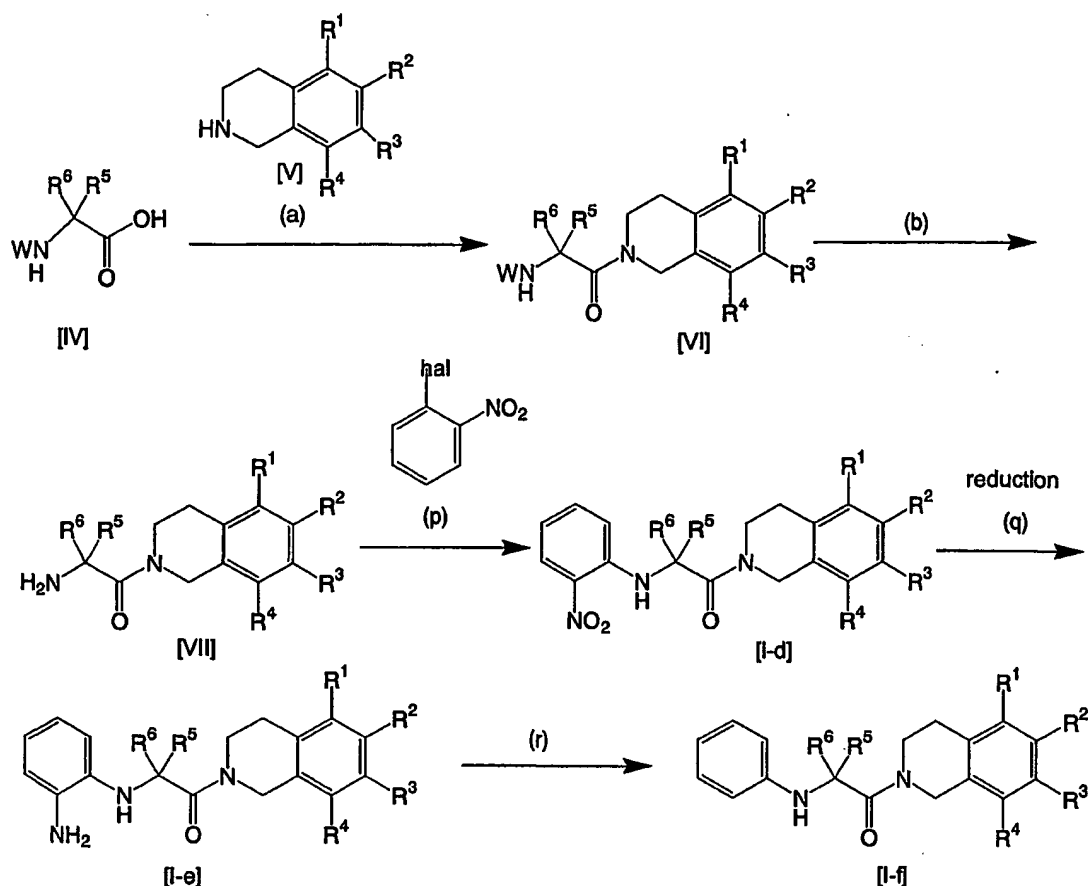


5 [式中、各記号は前記定義と同じ意味を示す。]

工程 (m) では、 α -ハロカルボン酸誘導体 [XI'] と化合物 Ar-XH とを反応させ、工程 (n) でカルボキシル基の保護基を除去し、次いで、工程 (o)

10 において、アミド結合形成反応を行い、本発明の化合物 [I-c] を合成することができる。これら各工程は、前記記載の方法或いはそれに準じた方法に基づいて、行うことができる。このようにして得られる本発明の化合物テトラヒドロイソキノリン誘導体 [I-c] は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、上記 [I-c] に包含される本発明化合物である [I-d]、[I-e]
15] 及び [I-f] 等は以下の方法によっても製造することができる。



[式中、各記号は前記の定義と同じである。]

前記工程 (a) 及び (b) により得られたアミン誘導体 [VII] を工程 (p) において、塩基の存在下、オルトハロニトロベンゼンを作用させ縮合反応を行う。

- 5 hal はフッ素原子であることが好ましい。用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属塩、例えばピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン等のアミン類、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物等が挙げられ、化合物 [VII] 1 当量に対しこれらの塩基を通常 1 乃至
- 10 10 当量好ましくは 1 乃至 3 当量用いる。工程 (p) において用いられる反応溶媒は、反応に支障のない限り特に限定されないが、不活性溶媒が好ましく、該溶媒としては、工程 (c) 等で用いた溶媒を用いることができる。反応温度及び反応時間は特に限定されないが、室温乃至 200℃程度、好ましくは 20 乃至 100℃の反応温度で 1 乃至 20 時間程度、好ましくは 1 乃至 5 時間反応を行う。工
- 15 程 (q) では、ニトロベンゼン誘導体 [I-d] を還元反応に付し、アニリン誘

導体 [I-e] とする。工程 (q) の還元反応は、当業者に周知の反応が用いられ、例えば鉄、スズ等の金属類、例えばトリフェニルホスフィンのようなホスフィン類、例えば接触水素還元等を用いた方法が挙げられ、化合物 [I-d] に対し、通常、これらの還元剤を 1 乃至 50 当量用い、好ましくは 1 乃至 10 当量用いる。

- 5 工程 (q) において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のない限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水或いはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-10 乃至 100℃程度、好ましくは 0 乃至 50℃の反応温度で 1 乃至 20 時間程度、好ましくは 1 乃至 5 時間反応を行う。工程 (r) では、得られたアニリン誘導体 [I-e] を公知の方法或いはそれに準じた方法により、ジアゾニウムカチオンを経る脱アミノ化反応に付し、化合物 [I-f] とする。
- 10 15

上記工程 (p)、(q) 及び (r) において得られる本発明の化合物 [I-d]、[I-e] 及び [I-f] は常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

20

- 上記各式中で、R⁵及びArが有する置換基によっては、適宜保護及び脱保護が必要な場合がある。例えばR⁵がアルキル基の場合には、保護の必要な置換基として水酸基、カルボキシル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基等が挙げられ、水酸基を用いた場合には、保護基としては、例えば低級アルキル基、フェニル基、ベンジル基、低級アルキルカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、シリル基等が用いられる。各置換基の保護及び脱保護については、前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス、1991年 (Protective Groups in Organic Synthesis T. W. Green and P. G. M. Wuts, 1991) 等に記載
- 25

の方法に準じて行うことができる。

- なお、上記の各工程の反応における反応条件や試薬等は適宜変更可能であることはいうまでもない。また、各工程の反応は、反応の性質や試薬の種類に応じて、溶媒の存在下或いは溶媒の非存在下に行うことができる。溶媒を用いる場合、反応に支障を及ぼさず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば酢酸エチル、ギ酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等を用いることができる。

次に、一般式〔I〕で表される本発明の化合物が示すオレキシン受容体拮抗作用及び試験方法を以下に示す。

- 一般式〔I〕で表される本発明の化合物が優れたOX₂受容体拮抗作用を有することは、以下に示すオレキシンによる細胞内カルシウム濃度上昇の阻害試験によって実証された。

(試験方法)

- ヒトオレキシンOX₁或いはOX₂受容体をコードするcDNA配列(ジェンバンク、accession number AF041243及びAF041245参照)を各々哺乳類発現プラスミドベクターpIRESIneo(クロンテック社製)のEcoRV-EcoRIサイト及びpEF/myc/cyto(インビトロジェン社製)のPmlI-XbaIサイトにクローニングした。得られたベクターをリポフェクトアミンプラス試薬(ライフテクノロジー社製)を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞CHO-K1(アメリカンタイプカルチャーコレクション、ATCC number CCL-61)にトランスフェクトした。

その後2mg/mlのジェネティシン（G418、ライフテクノロジー社製）に耐性の細胞を選択し、ヒトOX₁或いはOX₂受容体安定発現細胞株を得た。上記で得られたオレキシンOX₁或いはOX₂受容体安定発現細胞に、カルシウム濃度の蛍光指示薬であるf l u o - 3, AM（モレキュラープローブ社製）を取り込ませた後に、アッセイ緩衝液（pH7.4に調製した、20mMヘペス、0.5%ウシ血清アルブミン、2.5mMプロベネシドを含むハanks平衡塩溶液）中に、0.3nMのオレキシンAを添加し、細胞内カルシウム濃度変化をフリッパー[FLIPR（FLuorometric Imaging Plate Reader）、モレキュラーデバイス社製]を用いて経時的に測定した。細胞内カルシウム濃度上昇に及ぼす被検化合物の効果は、オレキシンA添加5分前にアッセイ溶液中に種々の濃度の被検化合物を添加しておくことによって測定し、0.3nMオレキシンA添加によって引き起こされる細胞内カルシウム濃度上昇量に対する被検化合物の50%阻害濃度（IC₅₀値）を求めた（表1）。

第1表 オレキシン受容体拮抗作用

被検化合物 No.	50%阻害濃度（μM）	
	OX ₁ 受容体	OX ₂ 受容体
4	5.3	0.031
6	24	0.110
8	17	0.049
23	4.4	0.140

15 （被検化合物 No. は実施例中の化合物番号を示す）

上記に示す通り、本発明化合物はOX₂受容体を発現させた細胞におけるオレキシンAによる細胞内カルシウム濃度の上昇を10⁻⁸~10⁻⁷Mオーダーの50%阻害濃度を有して、強力に阻害した。一方、OX₁受容体発現細胞における細胞内カルシウム濃度の上昇に対する本発明の化合物の50%阻害濃度は、OX₂受容体発現細胞に対する値に比べ30~300倍以上高く、本発明化合物の作用がOX₂受容体選択的であることが示された。

20 固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。その

- ような添加物としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等のデンプン類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばアルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子等、
- 5 例例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類、例例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等の通常用いられる添加物が挙げられる。
- 10

- これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含む。液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナッツ油若しくはゴマ油等の植物由来の油等の液状製剤において通常用いられる適当な添加剤を使用し、懸濁液、シロップ剤又は注射剤等の形態として製造される。特に、非経口的に筋肉内注射、静脈注射又は皮下注射で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば
- 15 注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）若しくは電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）等、又は
- 20 これらの混合溶液が挙げられる。これらの注射剤はあらかじめ溶解したもののほか、粉末のまま或いは適当な添加剤を加えたものを使用时溶解する形態もとり得る。これらの注射液は通常、0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含む。また、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%の有効成分を含む。

- 25 本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、患者の症状、年齢、性別、使用される化合物の種類、配合された組成物等によって変化することに注意すべきである。例えば、1日あたりの成人の投与量は、経口投与の場合、10～500mgであり、非経口投与の場合、1日あたり、10～1000mgである。なお、投与回数は投与方法及び症状によって異なるが、1回乃至5回である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実

5 施例のみに限定されるものではない。

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

dd : ダブルダブレット

10 t : トリプレット

m : マルチプレット

br : ブロード

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

15 なお、本発明化合物の製造に用いる原料化合物の製造方法を以下に参考例として示す。

参考例1

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸

2-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸 (1.01 g, 7.72 mmol)

20 のDMF (10 ml) 懸濁液へトリエチルアミン (3.5 ml, 25.1 mmol) 及びジtert-ブチルジカルボナート (2.18 g, 9.99 mmol) を加え、15時間室温で攪拌した。得られた混合物を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル (50 ml) に溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した (50 ml × 3)。集めた水層へ6N塩酸を加え、pH3に調整した後クロ
25 ロホルムで抽出した (50 ml × 3)。集めたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾別後、減圧下濃縮し無色油状物質 (1.95 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.03 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 4.21 (d, 1H, $J=10.0\text{ Hz}$), 5.34 (d, 30 1H, $J=10.0\text{ Hz}$)

参考例 2

(2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチル
ブタン酸

- (2S) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン酸から参考例 1 と同様にして
5 標記化合物を得た。

参考例 3

(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチル
ブタン酸

- (2R) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン酸から参考例 (1) と同様に
10 して標記化合物を得た。

参考例 4

N - [2 - (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ
ン-2-イル) - 2-オキソ-(1-tert-ブチル) エチル] (tert-
ブトキシ) カルボキシアミド

- 15 参考例 (1) で得られた 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-
ジメチルブタン酸 (1.95 g, 8.43 mmol) を 6, 7-ジメトキシ-1,
2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (1.82 g, 7.92 mmol)
のジクロロメタン (30 ml) 懸濁液へ加え、5 分間攪拌した後、ジイソブ
ロピルエチルアミン (4.1 ml, 23.54 mmol)、プロモトリスピロリ
20 ジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBroP, 3.6 g, 7.
72 mmol) 及び 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (102 mg, 0.
84 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム (5
0 ml) で希釈した後、水 (50 ml)、1 N 塩酸 (50 ml) 及び 1 N 水酸化
ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、不溶
25 物を濾別後、濾液を濃縮した。残さを酢酸エチル及びヘキサン (1:1) の混合
溶媒を溶出液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し無色油状
物質として標記化合物 (3.43 g, 100%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 and 0.9
9 (s each, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.72-2.93 (m,

2H), 3.53-4.03 (m, 8H), 4.48-4.85 (m, 3H), 5.30-5.45 (m, 1H), 6.61 and 6.62 (s each, 2H)

参考例 5

- 5 N-(2S)-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

参考例(2)で得られた(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブタン酸から参考例(4)と同様にして標記化合物を得た

10 参考例 6

- N-(2R)-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

- 15 参考例(3)で得られた(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブタン酸から参考例(4)と同様にして標記化合物を得た。

参考例 7

- N-(2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

- 20 上記参考例(4)で得られたN-[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3.43g)を4M塩化水素-酢酸エチル溶液(150ml)に溶解し、10時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残さをジエチルエーテル(500ml)溶液に懸濁した。得られた淡黄色粉末を濾取し、減圧下室温で乾燥し、標記化合物(1.80g, 80%)を得た。

- 25 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.85 and 0.91 (s each, 9H), 2.48-2.97 (m, 3H), 3.25 (br s, 3H), 3.52-3.89 (m, 8H), 4.35-4.72 (m, 2H), 6.70, 6.72, 6.76 and 6.80 (s each, 2H)

参考例 8

N-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

上記参考例(5)で得られたN-[(2S)-2-(tert-ブトキシカル
ボニル)アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,
5 3,4-テトラヒドロイソキノリンから参考例(7)と同様にして標記化合物
を得た。

参考例9

N-[(2R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメ
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

10 上記参考例(6)で得られたN-[(2R)-2-(tert-ブトキシカル
ボニル)アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,
3,4-テトラヒドロイソキノリンから参考例(7)と同様にして標記化合物
を得た。

参考例10

15 N-[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリ
ン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル](tert-ブトキシ)
カルボキシアミド

6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (1
50mg, 0.66mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、2-[(t
20 ert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸(150m
g, 0.50mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-6-トリピロ
リジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP, 408mg,
0.78mmol), N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(240mg, 1.57
mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.41ml, 2.35mmol)
25 を加え、室温で攪拌した。1時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽
和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して得られた残さを
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して白色固体の標記化合物(20
7mg, 72%)を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42(s, 9H),

2. 38 (brd, 1H, $J=27\text{ Hz}$), 2. 68 (m, 2H), 2. 96–3. 00 (m, 2H), 3. 16 (m, 1H), 3. 83 (s, 3H), 3. 84 (s, 3H), 4. 38–4. 70 (m, 2H), 4. 90 (m, 1H), 5. 47 (t, 1H, $J=3\text{ Hz}$), 6. 30–7. 25 (m, 7H)

5 参考例 11

N-[(2S) -2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) -2-オキソ-1-ベンジルエチル] (tert-ブトキシ) カルボキシアミド

(2S) -2-[(tert-ブトキシ) カルボニルアミノ] -3-フェニル

10 プロピオン酸から参考例 (10) と同様にして標記化合物を得た。

参考例 12

N-[(2R) -2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) -2-オキソ-1-ベンジルエチル] (tert-ブトキシ) カルボキシアミド

15 (2R) -2-[(tert-ブトキシ) カルボニルアミノ] -3-フェニルプロピオン酸から参考例 (10) と同様にして標記化合物を得た。

参考例 13

2-アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) -3-フェニルプロパン-1-オン

20 上記参考例 (10) で得られた N-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) -2-オキソ-1-ベンジルエチル] (tert-ブトキシ) カルボキシアミド (207mg, 0. 47mmol) をジクロロメタン溶液 (1. 5ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加え、室温で攪拌した。4時間後、反応液を濃縮し、クロロホルム溶液
25 で希釈して、重曹水で3回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して黄色油状物の標記化合物 (332mg) を得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 2. 35–2. 50 (m, 1H), 2. 62–3. 06 (m, 4H), 3. 30–3. 60 (m, 2H), 3. 85 (s, 3H), 3. 86 (s, 3H), 3. 90–4. 10 (m, 2H),

4. 40-4. 70 (m, 2H), 6. 39-6. 61 (m, 2H), 7. 10-7. 20 (m, 5H)

参考例 14

5 (2S)-2-アミノ-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

参考例(11)で得られたN-[(2S)-2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル] (tert-ブトキシ)カルボキシアミドから参考例(13)と同様にして標記化合物を得た。

10 参考例 15

(2R)-2-アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

15 参考例12で得られたN-[(2R)-2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル] (tert-ブトキシ)カルボキシアミドから参考例(13)と同様にして標記化合物を得た。

参考例 16

1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-メチル-2-プロモブタン-1-オン

20 6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(472mg, 2.05mmol)のピリジン懸濁液(8ml)に、市販のラセミ体α-プロモイソ吉草酸クロリド(327mg, 1.64mmol)及び4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン(約10mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム(50ml)で希釈し、1N塩酸(50ml)及び1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮し、得られたガム状物質を単離精製することなく、
25 実施例(27)及び(28)の反応に用いた。

参考例 17

2-ベンジル-6, 7, 8-トリメトキシ-2, 3, 4-トリヒドロイソキノ

リン-1-オン

- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 酢酸 (9.8 g, 43.32 mmol) のピリジン (150 ml) 溶液へ1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (10.5 g, 54.68 mmol)、ベンジル
- 5 アミン (6.8 g, 63.46 mmol) 及び触媒量の4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジンを加え、室温で10時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残さをクロロホルム (350 ml) で希釈した後、水 (300 ml)、1N 塩酸 (300 ml) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液 (300 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下で濃縮し黄色固体を得
- 10 た。得られた黄色固体をTHF (350 ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (4.23 g, 111.5 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、90分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、硫酸ナトリウム10水和物 (40 g) 及び少量の飽和フッ化カリウム水溶液を加え、室温で30分間激しく攪拌した。反応混合物に硫酸マグネシウム (80 g) を加え、15
- 15 分間室温で激しく攪拌した後、無機物を濾別し、残さを酢酸エチルで充分洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、褐色油状物質を得た。得られた褐色油状物質をクロロホルムに溶解し、クロロギ酸メチル (10 ml, 129.4 mmol) 及び4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (9.78 g, 80.1 mmol) を加え、混合物を室温中1時間攪拌した。反応溶液を1N塩酸 (300 ml)
- 20 で洗浄後、水層をクロロホルム (100 ml) で3回抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。

- 得られた残さをオキシ塩化リン (100 ml) に溶解し、五酸化二リン (22 g) を加え、懸濁液を2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧下オキシ塩化リンを留去した。残さに氷をゆっくり加えた後、反応溶液へ1N
- 25 水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。混合物をクロロホルム (100 ml) で5回抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル及びヘキサン (1:3~3:1) を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (8.75 g, 62%) を得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.79 (t, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.38 (t, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.88 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.25–7.38 (m, 5H)

5 参考例18

6, 7, 8-トリメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

参考例(17)で得た2-ベンジル-6, 7, 8-トリメトキシ-2, 3, 4-トリヒドロイソキノリン-1-オン (8.75g, 26.7mmol) のTHF溶液 (100ml) へ水素化リチウムアルミニウム (2.6g, 68.9mmol) を加え、室温で30分間攪拌した後、90分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、硫酸ナトリウム10水和物 (26g) 及び少量の飽和フッ化カリウム水溶液を加え、室温で30分激しく攪拌した。反応混合物に硫酸マグネシウム (50g) を加え、15分間室温で激しく攪拌した後、無機物を濾別し、残さを酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、無色油状物質を得た。得られた無色油状物質をエタノール (200ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素触媒 (870mg) を加え、混合物を1気圧水素雰囲気下で室温中10時間激しく攪拌した。パラジウム-炭素を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し褐色固体の標題化合物 (6.0g, 100%) を得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.09 (brs, 2H), 3.39 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.23 (brs, 2H), 6.41 (s, 1H)

実施例1

N-[2-(N-ベンゾイル)アミノ-3, 3-ジメチルブチル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

上記参考例(7)で得られたN-(2-アミノ-3, 3-ジメチルブチル)-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (39.8mg, 0.130mmol) のピリジン溶液 (3ml) へ、塩化ベンゾイル (20 μ l, 0.172mmol) 及び触媒量の4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンを加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで

希釈し、1 N塩酸で洗浄した(50 ml × 2)。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、不溶物を濾別後、濃縮した。残さを酢酸エチル及びヘキサン(2:1)を展開溶媒として用いた薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、標記化合物(38.5 mg, 72.1%)を無色フォーム状物質として得た。

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.06 and 1.12 (s each, 9H), 2.76–2.97 (m, 2H), 3.66–4.13 (m, 8H) 4.52–4.82 (m, 2H), 5.23 and 5.27 (s each, 1H), 6.61–6.66 (m, 2H), 7.41–7.53 (m, 3H), 7.79–7.84 (m, 2H)

10 実施例 2

N-[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル](3,4-ジメチルフェニル)カルボキシアミド

上記参考例(13)で得られた2-アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン(32 mg, 0.09 mmol)をジクロロメタン(1 ml)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.059 ml, 0.34 mmol)、プロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート(Py Bro p, 57 mg, 0.12 mmol)、3,4-ジメチル安息香酸(21 mg, 0.14 mmol)を順次加え、室温で攪拌した。以下実施例(1)と同様の後処理を行って、無色固体の標記化合物(18.6 mg, 43%)を得た。

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.30 (s, 6H), 2.70 (m, 1H), 3.10–3.30 (m, 2H), 3.55–3.80 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.99 (d, 1H, $J=21\text{ Hz}$), 20 4.41–4.73 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 6.35–6.60 (m, 2H), 7.10–7.20 (m, 5H), 7.49–7.59 (m, 2H)

実施例 3

N-[(2R)-2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒド

ロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル]-ベンズアミド

参考例(15)で得られた(2R)-2-アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン(79mg, 0.23mmol)をジクロロメタン溶液(2ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.096ml, 0.69mmol)、塩化ベンゾイル(0.04ml, 0.35mmol)を順次加え、室温で攪拌した。以下実施例(1)と同様の後処理を行って、標記化合物(52mg, 51%)を得た。

10 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.35 (brs, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (d, 1H, $J=24\text{Hz}$), 4.60 (m, 3H), 5.54 (brs, 1H), 6.50 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.45 (m, 5H), 7.80 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$)

15 実施例3と同様の方法により、実施例4の化合物を得た。

実施例4

N-[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル](3,5-ジクロロフェニル)カルボキシアミド

20 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.71 (brs, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (s, 2H)

25 実施例5

1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-(2S)-(ベンジルアミノ)-3-フェニルプロパン-1-オン

参考例(14)で得られた(2S)-2-アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロ

パンー１－オン（21mg, 0.06mmol）をジクロロエタン（1ml）
 に溶解し、ベンズアルデヒド（0.01ml, 0.12mmol）、水素化ト
 リアセトキシホウ素ナトリウム（37mg, 0.18mmol）を順次加え、
 室温で攪拌した。3時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸
 5 ナトリウムにて脱水し、濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィーにて精製して無色油状の標題化合物（17mg, 63%）を得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.09 (m, 4H),
 2.46 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.93 (m, 4H), 3.2
 7 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H, $J=3, 24\text{Hz}$), 3.80 (m,
 10 6H), 4.11 (d, 1H, $J=24\text{Hz}$), 4.45 (d, 1H, $J=24$
 Hz), 4.75 (d, 1H, $J=24\text{Hz}$), 6.50 (m, 2H), 7.2
 0 (m, 10H)

実施例6

(2S) - 2 - (N-4-ピリジルメチル) アミノ-1 - (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) - 3, 3-ジメチルブタン-1-オン
 15

参考例(8)で得られたN-[(2S) - アミノ-3, 3-ジメチルブチリ
 ル] - 6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸
 塩(30mg, 0.10mmol)のジクロロメタン溶液(2ml)へ、4-
 20 ピリジンカルボキシアルデヒド(20 μ l, 0.21mmol)及び水素化ト
 リアセトキシホウ素ナトリウム(50mg, 0.24mmol)を加え、室温
 で10時間攪拌した。反応混合物へ1N水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を
 加え30分攪拌し、反応を停止した後、有機層を分離し、減圧下濃縮して得ら
 25 れた残さをクロロホルム及びメタノール(30:1)を展開溶媒に用いたシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色結晶の標題化合物(19.
 8mg, 48%)を得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 and 1.0
 2 (s each, 9H), 2.61-2.90 (m, 2H), 3.20-3.
 51 (m, 3H), 3.62-4.13 (m, 8H), 4.31-4.99 (m,

2H), 6.40, 6.66, 6.64 and 6.65 (s each, 2H),
7.09–7.32 (m, 2H), 8.40–8.56 (m, 2H)

実施例7

5 (2R)–2–(N–4–ピリジルメチル)アミノ–1–(6, 7–ジメトキシ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロイソキノリン–2–イル)–3, 3–ジメチルブタン–1–オン

参考例(9)で得られたN–[(2R)–アミノ–3, 3–ジメチルブチリル]–6, 7–ジメトキシ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を用いて実施例(6)と同様の方法により、標記化合物を得た。

10 以下実施例(6)と同様の方法により、実施例(8)～(21)の化合物を得た。

実施例8

15 (2S)–1–(6, 7–ジメトキシ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロイソキノリン–2–イル)–3, 3–ジメチル–2–((2–チアゾリルメチル)アミノ)ブタン–1–オン

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.99 and 1.03 (s each, 9H), 2.68–2.92 (m, 2H), 3.32–4.02 (m, 10H), 4.08–4.17 (m, 1H), 4.46–4.97 (m, 2H), 6.51, 6.61 and 6.63 (s each, 2H), 7.23 and 7.26 (d each, 1H, J=3.3Hz), 7.58 and 7.66 (d each, 1H, J=3.3Hz)

20

実施例9

25 (2S)–1–(6, 7–ジメトキシ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロイソキノリン–2–イル)–3, 3–ジメチル–2–((3–フェニルプロピル)アミノ)ブタン–1–オン

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.97 and 0.99 (s each, 9H), 1.60–2.11 (m, 2H), 2.25–2.40 (m, 1H), 2.48–3.05 (m, 6H), 3.24–3.39 (m, 1H), 3.52–4.01 (m, 7H), 4.42–5.02 (m, 2H),

6. 56, 6. 61 and 6. 63 (s each, 2H), 7. 02-7. 33 (m, 5H)

実施例 10

5 (2S)-2-(2-クロロ-5-ニトロベンジル) アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1. 01 and 1. 05 (s each, 9H), 2. 65-2. 81 (m, 2H), 3. 48-4. 01 (m, 11H), 4. 39-4. 95 (m, 2H), 6. 40, 6. 59, 6. 60 and 6. 62 (s each, 2H), 7. 36 and 7. 47 (d each, 1H, J=8. 5Hz), 7. 95 and 8. 01 (dd each, 1H, J=2. 6 and 8. 5Hz), 8. 43 and 8. 52 (d each, 1H, J=2. 6Hz)

実施例 11

15 (2S)-2-(2-キノリルメチル) アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0. 96 and 0. 99 (s each, 9H), 2. 59-2. 88 (m, 2H), 3. 29-3. 51 (m, 2H), 3. 67-4. 18 (m, 9H), 4. 33-4. 89 (m, 2H), 6. 31, 6. 54, 6. 56 and 6. 60 (s each, 2H), 7. 43-8. 11 (m, 6H)

実施例 12

25 (2S)-2-(2-(5-プロモ-2-チエニル) メチル) アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0. 98 and 1. 01 (s each, 9H), 2. 68-2. 91 (m, 2H), 3. 38-4. 19 (m, 11H), 4. 41-5. 00 (m, 2H), 6. 22-6. 87 (m,

4H)

実施例13

(2S)-2-(2-(5-エチル-2-フリル)メチル)アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.94 and 0.98 (s each, 9H), 1.13-1.25 (m, 3H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.20-4.01 (m, 11H), 4.48-4.92 (m, 2H), 5.73-6.06 (m, 2H), 6.53, 6.61 and 6.63 (s each, 2H)

実施例14

(2S)-2-(2-(5-ニトロ-2-フリル)メチルアミノ)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 and 1.01 (s each, 9H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.38-3.66 (m, 3H), 3.75-3.94 (m, 8H), 4.43-4.98 (m, 2H), 6.37 and 6.48 (d each, 1H, J=3.6Hz), 6.56, 6.61 and 6.62 (s each, 2H), 7.16 and 7.21 (d each, 1H, J=3.6Hz)

実施例15

3-({[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-(1S)-1-(tert-ブチル)-2-オキソエチル]アミノ}メチル)ベンゾニトリル

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.97 and 1.01 (s each, 9H), 2.51-2.90 (m, 2H), 3.20-3.55 (m, 3H), 3.64-4.10 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.33-5.01 (m, 2H), 6.42-6.65 (m, 2H), 7.18-7.76 (m, 4H)

実施例 16

(2S)-2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

- 5 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 and 0.99 (s each, 9H), 2.57-2.77 (m, 2H), 3.26 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 3.49-3.92 (m, 16H), 4.30-4.69 (m, 2H), 6.19-6.62 (m, 4H), 7.09 and 7.22 (d each, 1H, $J=8.9\text{Hz}$)

10 実施例 17

2-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノ-1-(6,7-ジメトキシ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-3,3-ジメチルブタン-1-オン

- 15 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.87 and 0.91 (s each, 9H), 2.27-3.01 (m, 2H), 3.07-3.62 (m, 2H), 3.67-4.15 (m, 12H), 4.32-4.59 (m, 2H), 6.51, 6.52, 6.53 and 6.60 (s each, 2H), 7.11-7.35 (m, 3H), 7.46-7.67 (m, 1H)

実施例 18

- 20 (2S)-2-(2H-ベンゾ[d]1,3-ジオキソレン-5-イルメチル)アミノ-1-(6,7-ジメトキシ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-3,3-ジメチルブタン-1-オン

- ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 and 1.00 (s each, 9H), 2.67-2.89 (m, 2H), 3.22-3.78 (m, 3H), 3.79-4.16 (m, 8H), 4.39-4.95 (m, 2H), 5.89-5.95 (m, 2H), 6.43-6.91 (m, 5H)
- 25

実施例 19

1-(6,7-ジメトキシ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-2-((2S)-2-[(インドール-3-イルメチル)アミノ]-3,3-

ジメチルブタン-1-オン

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 and 1.0
 2 (s each, 9H), 2.56-2.85 (m, 2H), 3.36-4.
 18 (m, 12H), 4.23-5.36 (m, 2H), 6.32-6.84 (m,
 5 2H), 7.00-7.39 (m, 3H), 7.64-8.05 (m, 2H)

実施例 20

2-[(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) メチル] アミノ-1-(6,
 7-ジメトキシ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-
 3, 3-ジメチルブタン-1-オン

10 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.94 and 0.9
 9 (s each, 9H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.23-3.
 79 (m, 5H), 3.80-4.02 (m, 12H), 4.41-4.77 (m,
 2H), 6.51, 6.60 and 6.62 (s each, 2H), 8.13
 and 8.19 (s each, 1H)

15 実施例 21

1-(6, 7-ジメトキシ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-
 イル))- (2S)-2-[(4-(ジメチルアミノ) ナフタレン-1-イルメ
 チル) アミノ]-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

20 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.91 and 0.9
 8 (s each, 9H), 2.82 and 2.85 (s each, 6H),
 2.60-2.95 (m, 2H), 3.30-6.52 (m, 12H), 4.3
 8-4.96 (m, 2H), 6.42-6.65 (m, 2H), 6.72-7.
 35 (m, 2H), 7.40-7.56 (m, 2H), 8.13-8.34 (m,
 2H)

25 実施例 22

2-(ベンジルアミノ)-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テト
 ラヒドロイソキノリン-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

参考例(7)で得られたN-(2-アミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-
 6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(4

3. 2 mg, 0. 1 4 1 mmol) の DMF 溶液 (1 ml) へ、無水炭酸カリウム (1 2 0 mg)、塩化ベンジル (2 0 μ l, 0. 1 7 4 mmol) 及び触媒量のヨウ化カリウムを加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル及びヘキサンの 1 : 1 混合物 (5 0 ml) で希釈し、水で洗浄した。有機層を
5 無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、不溶物を濾別後減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル及びヘキサン (2 : 1) を溶出溶媒として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、標題化合物 (3 3. 5 mg, 5 9. 6 %) を無色泡状物質として得た。

実施例 (2 2) と同様の方法により、下記実施例 (2 3) の化合物を得た。

10 実施例 2 3

(2 S) - 2 - (3 - プロモベンジルアミノ) - 1 - (6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタン - 1 - オン

^1H NMR (3 0 0 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0. 9 8 and 1. 0
15 2 (s e a c h, 9 H), 2. 6 8 - 2. 8 5 (m, 2 H), 3. 2 6 - 3. 5 1 (m, 3 H), 3. 5 9 - 4. 0 8 (m, 8 H), 4. 3 0 - 4. 9 6 (m, 2 H), 6. 4 3, 6. 6 1 and 6. 6 4 (s e a c h, 2 H), 7. 0 1 - 7. 5 0 (m, 4 H)

実施例 2 4

20 (2 S) - 1 - (6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((2 - ニトロフェニル) アミノ) ブタン - 1 - オン

参考例 (7) で得られた N - (2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (1.
25 0 5 g, 3. 4 2 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (1 0 0 ml) へ、無水炭酸カリウム (6 4 0 mg, 4. 6 3 mmol) 及び 2 - フルオロニトロベンゼン (8 2 0 mg, 5. 8 1 mmol) を加え、8 0 $^{\circ}\text{C}$ にて 9 0 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却後、ジエチルエーテル溶液 (2 0 0 ml) で希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去し

た。得られた残さを酢酸エチル及びヘキサン（１：４～２：１）を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、橙色泡状の標題化合物（３９５ｍｇ，２７％）を得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.14 and 1.16 (s each, 9H), 2.76 and 2.87 (t each, 2H, $J = 5.3\text{ Hz}$), 3.76–3.98 (m, 8H), 4.46–4.81 (m, 3H), 6.51–6.79 (m, 3H), 7.14–7.40 (m, 1H), 8.11–8.21 (m, 1H), 8.67–8.80 (m, 1H)

実施例 25

10 (2S)–2–((2–アミノフェニル) アミノ)–1–(6, 7–ジメトキシ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロイソキノリン–2–イル)–3, 3–ジメチルブタン–1–オン

上記実施例（２４）で得られた（２Ｓ）–１–（６，７–ジメトキシ–１，２，３，４–テトラヒドロイソキノリン–２–イル）–３，３–ジメチル–２–（（２–ニトロフェニル）アミノ）ブタン–１–オン（３９５ｍｇ，０．９２ｍｍｍｏｌ）
 15 のテトラヒドロフラン溶液（５ｍｌ）へ、エタノール（５ｍｌ）、飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍｌ）を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解するまで反応溶液へ水を加えた後、粉末状の鉄（６ｇ）を加え、混合物を２時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、過剰の鉄及び無機塩をセライト濾過し、濾液
 20 を酢酸エチル（１５０ｍｌ）で希釈し、次に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ×２）で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾別後、減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチル及びヘキサン（１：１）、次いでクロロホルム及びメタノール（２０：１）を溶出溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色泡状の標題化合物（３２１ｍｇ，８７％）を得た。

25 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.01 and 1.14 (s each, 9H), 2.34–2.72 (m, 2H), 3.84–4.12 (m, 9H), 4.42–4.80 (m, 2H), 6.48–6.73 (m, 5H)

実施例 26

(2S)-2-(フェニルアミノ)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

上記実施例(25)で得られた(2S)-2-[(2-アミノフェニル)アミノ]-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン(100mg, 0.25mmol)のジオキサン溶液(2ml)へ四フッ化ホウ酸(1.5ml)、亜硝酸ナトリウム水溶液(20mg/0.2ml, 0.29mmol)を0℃にて加え、同温で30分間攪拌した。反応溶液へ酸化銅(I)(75mg, 0.52mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した後、ジオキサン(2ml)及び水(10ml)を加え、減圧下濃縮した。残さをクロロホルム(5ml)で2回抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残さをヘキサン及び酢酸エチル(2:1)を展開溶媒に用いたシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、緑色油状の標題化合物(68.0mg, 70%)を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20 and 1.26 (s each, 9H), 2.53-2.69 (m, 2H), 3.35-4.06 (m, 9H), 4.44-4.82 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, J=7.0Hz), 6.24, 6.36, 6.44 and 6.55 (s each, 2H), 7.19-7.42 (m, 2H), 7.77-8.03 (m, 2H)

実施例27

1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-メチル-2-(フェノキシ)ブタン-1-オン

参考例(16)で得られた1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-メチル-2-ブロモブタン-1-オン(54mg, 0.152mmol)のDMF溶液(2ml)にフェノール(50μl, 0.569mmol)及び水素化ナトリウム(60% in mineral oil, 10mg)を加え、80℃で10時間攪拌した後、室温に冷却した。反応溶液を酢酸エチル及びヘキサン(1:1, 50ml)で希釈し、1N硫酸化ナトリウム水溶液(30ml)及び1N塩酸(30ml)で洗浄後、無水硫

酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチル及びヘキサン（１：１）を展開溶媒に用いた分取用薄層クロマトグラフィーに供し、標題化合物（３０．７ｍｇ，５５％）を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97–1.20 (m, 6H), 2.15–2.38 (m, 1H), 2.53–2.88 (m, 2H), 3.41–3.92 (m, 7H), 3.98–4.17 (m, 1H), 4.45–5.01 (m, 3H), 6.49–6.61 (m, 2H), 6.86–7.01 (m, 3H), 7.18–7.29 (m, 2H)

実施例２７と同様の方法により、下記実施例２８の化合物を得た。

10 実施例２８

１－（６，７－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－イル）－３－メチル－２－（フェニルチオ）ブタン－１－オン

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.79–1.09 (m, 6H), 1.89–2.08 (m, 1H), 2.48–2.65 (m, 2H), 3.17–3.34 (m, 1H), 3.42–3.78 (m, 8H), 4.03–4.62 (m, 2H), 6.58, 6.63 and 6.70 (s each, 2H), 7.12–7.40 (m, 5H)

20 以下に本発明の化合物の製剤例を示すが、本発明の化合物の製剤は本製剤例に限定されるものではない。

製剤例１

実施例化合物（４）１０部、重質酸化マグネシウム１５部及び乳糖７５部を均一に混合して、 $500\mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れカプセル剤とした。

製剤例２

実施例化合物（４）４５部、澱粉１５部、乳糖１６部、結晶性セルロース２１部、ポリビニルアルコール３部及び蒸留水３０部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 $355\sim 1400\mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤

とした。

製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 10 mm の錠剤を作製した。

5 製剤例 4

製剤例 2 と同様の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

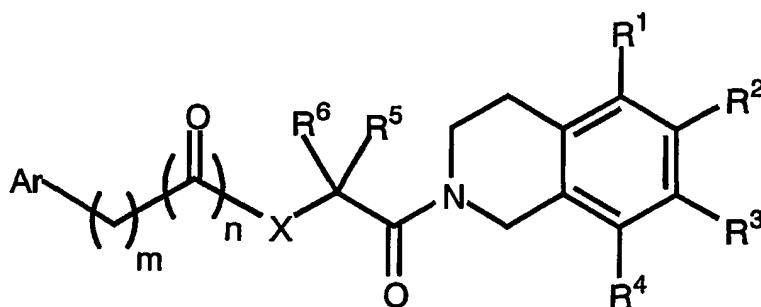
10

産業上の利用可能性

- 上記一般式 [I] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩は、オレキシン受容体拮抗作用、特にオレキシン受容体の 2 種のサブタイプの 1 つである OX_2 受容体に対して拮抗作用を有しているため、例えば、過食症、拒食症等の食欲異常、肥満、糖尿病、味覚異常、不眠症、ナルコレプシー等の睡眠異常、不安症、精神分裂病、躁鬱病、精神錯乱、痴呆、重度の知恵遅れ、運動障害、痛み、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、狭心症、心筋梗塞、性的不能等の各種疾患の治療及び予防の医薬の有効成分として有用である。
- 15

請求の範囲

(1) 一般式 (I)



[I]

〔式中、 R^1 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し； R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し； R^5 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアルキル基を示すか、或いは、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し； R^6 は水素原子又は低級アルキル基を示し；XはO、S又はNHを示し；mは0乃至3の整数を示し；nは0又は1の整数を示し；Arは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、単環性及び双環性のアリール基又はヘテロアリール基を示す〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2) R^1 及び R^4 が水素原子であり； R^2 及び R^3 がそれぞれ独立して低級アルコキシ基であり； R^5 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい

アラルキル基であるか、或いは、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基であり； R^6 は水素原子であり；XはO、S又はNHであり；mは0乃至3の整数であり；nは0又は1の整数であり、Arは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基若しくはナフチル基、又はフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピリミジニル基、キノリル基、キノキサリニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基若しくはベンズイミダゾリル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(3) R^1 及び R^4 が水素原子であり； R^2 及び R^3 がそれぞれ独立して低級アルコキシ基であり； R^5 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよいアラルキル基であるか、或いは、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基であり； R^6 は水素原子であり；XはO、S又はNHであり；mは0又は1の整数であり；nは0又は1の整数であり、Arは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基又はフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、キノリル基、キナゾリニル基、イソキノリル基若しくはピラジニル基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(4) XがNHである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(5) XがSである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6) XがOである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(7) Arが低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基又はフリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジニル基、キノリル基若しくはピロリル基である請求項2記載の化合物。

(8) R²及びR³がメトキシ基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10 (9) mが0であり、nが1である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(10) mが1であり、nが0である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(11) R⁵がベンジル基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15 (12) R⁵がtert-ブチル基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(13) 請求項1乃至12に記載のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩を少なくとも1又は2以上を有効成分として含む医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,
A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,
A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), BEILSTEIN (STN),
CHEMCATS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database CHEMCATS on STN, ComGenex Product List, ComGenex International, Inc., 16 September 1999,	1-4, 7-9, 11
Y	AN 2000:857035, AN 2000:857033, AN 2000:857032,	13
A	AN 2000:857031, AN 2000:857030, AN 2000:857029, AN 2000:857027, AN 2000:857024, AN 2000:857022, AN 2000:857021, AN 2000:857019, AN 2000:857018, AN 2000:857017, AN 2000:857016, AN 2000:857015	5, 6, 10, 12
Y	WO 99/23078 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 14 May, 1999 (14.05.99), Full text & EP 1027338 A3	13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 August, 2001 (16.08.01)

Date of mailing of the international search report
28 August, 2001 (28.08.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/03736

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,
A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,
A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
 日本国公開実用新案公報 1971-1992
 日本国登録実用新案公報 1994-1996
 日本国実用新案登録公報 1996-2001

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), BEILSTEIN (STN)
CHEMCATS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Database CHEMCATS on STN, ComGenex Product List, ComGenex International, Inc., 16 September1999,	1-4, 7-9, 11
Y	AN 2000:857035, AN 2000:857033, AN 2000:857032, AN 2000:857031, AN 2000:857030, AN 2000:857029,	13
A	AN 2000:857027, AN 2000:857024, AN 2000:857022, AN 2000:857021, AN 2000:857019, AN 2000:857018, AN 2000:857017, AN 2000:857016, AN 2000:857015	5, 6, 10, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.08.01

国際調査報告の発送日

28.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/23078 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 14. 5月. 1999 (14. 05. 99) 全文 & EP 1027338 A3	13